# ÉTUDE

N° 338

SUR LE

# CONVALLARIA MAÏALIS

## SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

**le février 1884**

PAR

F. BRINGER

Né à Lézignan (Aude)

**Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re classe**

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

1884

## École Supérieure de Pharmacie de Montpellier.

### PROFESSEURS

MM. J. E. DIACON (I. P. ), DIRECTEUR.. *Chimie générale.*

J.-E. PLANCHON ✲ ✠✠ (I.P.) { *Histoire naturelle des médicaments.* / *Botanique.*

F. JEANJEAN (I. P. ) ..... *Chimie analytique et Toxicologie.*

L. SOUBEIRAN ✠✠✠✠..... *Pharmacie.*

E. PAUCHON, chargé de cours.. *Physique.*

B. CAUVY (I. P. ), professeur honoraire

### AGRÉGÉS

MM. TH. MALOSSE ✠.
G. MASSOL.
N...

*Secrétaire :* F.-J. BLAISE.

NOTA.— L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A la Mémoire de mon Père

A MES PARENTS

A MES MAITRES

A MES AMIS

F. BRINGER.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534908_0064

# AVANT-PROPOS.

Le 4 juillet 1882, M. Germain Sée présentait à l'Académie de Médecine de Paris le Muguet de mai (*Convallaria maïalis*), comme un médicament cardiaque des plus importants.

Depuis, de nombreux travaux ont été faits et publiés sur le même sujet, sans cependant assigner à ce médicament sa véritable place dans la thérapeutique.

Nous pensons qu'il est appelé à y jouer un rôle important.

C'est pour ce motif qu'il nous a paru intéressant de réunir et de condenser ici les observations éparses qui ont été faites.

Notre travail sera divisé en cinq chapitres :

Dans le premier chapitre, nous tracerons à grands traits l'historique du sujet qui nous occupe ;

La description botanique du Muguet constituera le second ;

Le troisième sera consacré à l'étude chimique de la plante ;

L'action physiologique exercée, soit par la plante, soit par les principes actifs, fera l'objet de notre quatrième chapitre ;

Dans le cinquième, nous indiquerons son action thérapeutique et nous passerons en revue les différentes formes pharmaceutiques.

Avant d'entrer en matière, nous devons remercier M. le Professeur Soubeiran qui a bien voulu nous aider de ses conseils et nous fournir d'utiles renseignements.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici nos vifs sentiments de gratitude.

# ÉTUDE

SUR LE

# CONVALLARIA MAIALIS

## CHAPITRE PREMIER.

### HISTORIQUE.

I. — Ce n'est pas de nos jours seulement que le Muguet a pris place parmi les agents thérapeutiques ; de tous temps, les paysans russes l'ont employé contre l'hydropisie, et, s'il faut en croire Rehman, les Chinois l'ont, de temps immémorial, employé comme aliment.

Dès 1517, nous le trouvons décrit dans l'*Ortus sanitatis*, où il est représenté par des figures grossières, mais parfaitement reconnaissables. Les fleurs seules étaient alors employées comme apéritives ; on les faisait infuser dans du vin blanc, on distillait, et au produit de la distillation étaient mêlés de l'eau de lavande et du poivre.

En 1586, on trouve une longue description du muguet dans l'*Historia plantarum* (1). Les fleurs sont préconisées contre l'épilepsie, le vertigo, les maladies du cerveau. En décoction, la plante elle-même serait un remède efficace contre la lèpre et les morsures d'animaux venimeux. La distillation avec le vin blanc, dont nous avons déjà parlé, est aussi indiquée dans cet ouvrage.

En 1633, Gérards le cite dans son *Herbier*, et la *Pharmacopeia londinensis* (1639), le donne comme entrant dans la composition de l'*Aqua antiepileptica* avec dix-neuf autres substances.

Dans l'édition suivante, on retrouve encore le muguet associé cette fois avec vingt-sept substances différentes, sous le nom de: *Esprit de lavande composé.*

Schrœder (2) reconnaît les propriétés sternutatoires de la poudre, et indique, au moyen des fleurs, six préparations nouvelles. — Les feuilles et les racines sont rejetées par lui.

En 1678, nous trouvons dans la *Pharmacopée royale de France* plusieurs formules importantes dans lesquelles entre le *convallaria maïalis.* Ce sont celles de :

L'eau apoplectique ;

L'eau paralytique ;

Et l'eau antiépileptique de Lange.

Cette dernière contenait aussi de la râpure de crâne humain.

(1) Commencé par Delechamps (Jacques), cet ouvrage fut continué par De Moulins (*Molinœus*).

(2) *Complet Chemical dispensatory.*

De nombreuses dissertations sont ensuite publiées sans qu'aucune d'entre elles vienne apporter un jour nouveau sur cette matière.

Ce sont d'abord les travaux de Dœderlenius, d'Altorf, en 1718; — puis ceux de Seuckbag, de Gœttingen, en 1737; — de Mossdoff, de Magdebourg (1742), — et de Schulze, de Halle, la même année.

Senckenberg père et fils préconisent les bains dans l'épilepsie idiopathique. Après avoir purgé le malade, ils lui donnaient depuis 1 gramme jusqu'à 4 de poudre de baies de muguet avec de l'eau vineuse de fleurs ou avec l'eau distillée simple. Ils la donnaient aussi dans les fièvres intermittentes.

Mossdoff emploie les fleurs comme purgatives à la dose de 2 grammes.

Suivant S.-H. Schulze, qui l'a essayé sur lui-même et sur d'autres, l'extrait spiritueux des fleurs est amer et purgatif à la dose de 2 grammes.

Wanters propose cet extrait comme succédané de la scammonée, et Peyrilhe comme succédané de l'aloès (1750).

Après cette époque, il faut arriver jusqu'en 1810 pour entendre reparler du muguet.

C'est Lewis, dans le *Complet dictionary of materia medica*, qui dit avoir découvert dans cette plante l'action et l'amertume de l'aloès; d'après lui, les préparations aqueuses et alcooliques sont de légers stimulants et laxatifs; mais à l'encontre de ce qui avait été cru jusqu'alors, il prétend que si les feuilles sont moins actives que les fleurs, les racines le sont beaucoup plus.

Il préconise son emploi contre l'apoplexie et l'épilepsie, insistant sur son utilité en pareil cas.

Enfin, Walz le premier isole les principes actifs du *convallaria maïalis.*

C'est en 1858 qu'il retire de cette plante deux principes : un glycoside provenant de l'extrait aqueux des fleurs et des racines desséchées qu'il nomme *convallaramine*, et un autre principe provenant de l'extrait alcoolique, la *convallarine ;* ce dernier a peu d'action.

En 1865, Stanislas Martin indique l'existence d'un nouvel alcaloïde : la *maïaline* (1), et d'un acide, l'*acide maïalique.*

Marmé, en 1867, détermine le premier l'action physiologique de ces principes. Il publie ses recherches sous ce titre : *Uber convallamarin, ein newer Herzgift*, sur la convallamarine, un nouveau poison du cœur. Il n'obtient, avec la convallarine, que des effets purgatifs, tandis que la convallamarine est, d'après lui, un poison cardiaque énergique, émétique à haute dose.

Après ces derniers essais de Marmé, il ne fut plus question de *convallaria maïalis*, et ce médicament semblait complètement tombé dans l'oubli, quand les médecins russes l'ont remis en honneur.

II. — Le docteur Ary ayant constaté qu'un paysan russe obtenait de bons résultats en se servant du muguet pour une affection organique du cœur et hydropisie, se procura

(1) Composition chimique de la fleur du muguet des bois; *Bulletin de Thérapeutique* (1865), t. II, p. 128).

des fleurs de cette plante, en fit une teinture et se mit à faire des expériences (1).

Il fut bientôt suivi dans cette voie par les docteurs Troitsky et Bojojawlensky (2).

Leurs travaux ne paraissent pas avoir eu tout d'abord un bien grand retentissement, mais l'attention des médecins fut bientôt après éveillée par un écrit du professeur Botkin, de St-Pétersbourg, qui annonçait que, dans les cas de névrose cardiaque, le *convallaria maïalis* est spécifique, tandis que la digitale échoue souvent.

A la même époque, Altagel (du Caucase), se basant sur ce que c'est un remède populaire contre les fièvres intermittentes, l'essaya dans 38 cas. Il se sert de la teinture de la plante entière, à laquelle il donne la préférence à la dose de 20 à 30 gouttes; les doses faibles renforçant plus le pouls que les fortes. Il reconnaît l'action diurétique, par suite sans doute de la stimulation du cœur, comme avec la digitale; mais le muguet a, dit-il, l'avantage sur la digitale d'être presque sans danger même à doses exagérées.

III. — Tandis que le muguet était presque journellement employé par les médecins russes, à peine le connaissait-on en France par les propriétés sternutatoires de sa fleur.

Les ouvrages contemporains de thérapeutique l'indiquent à peine; Rabuteau (3) dit seulement que les fleurs passent pour diurétiques.

(1) L.-M. Reuss, *Journal de thérapeutique*, 21 décembre 1881.
(2) Wratsch, 47 et 49, 1880.
(3) Eléments de thérapeutique et de pharmacologie, 2e édition.

Fonssagrives (1) leur reconnaît des propriétés anti-spasmodiques, sternutatoires, vomitives et surtout purgatives. Les formulaires ne le mentionnent que comme faisant partie des poudres sternutatoires.

Cependant, vivement frappé par les assertions des médecins russes, M. Germain Sée résolut de les vérifier; dès le mois d'avril 1882, il commençait ses expériences, et le 4 juillet de la même année, il communiquait ses observations à l'Académie de médecine. Nous verrons plus loin (chap. V) les conclusions de son rapport.

En même temps, M. Constantin Paul et le professeur Picot, de Bordeaux, expérimentaient chacun de leur côté. Bien d'autres encore ont, tout récemment, étudié le muguet à différents points de vue. Nous trouverons les observations qu'ils ont publiées dans le courant de notre travail. Citons dès maintenant les travaux de MM. Tanret, Hardy, Langlebert et les thèses de MM. Durieux (Bordeaux 1883), et Filhoud-Lavergne (Paris 1883).

(1) Thérapeutique appliquée, 1878.

## CHAPITRE II.

### DESCRIPTION BOTANIQUE.

Le muguet de mai, lis de mai, lis des vallées, *convallaria maïalis* de Linné et *lilium convallium album* de Tournefort et des anciens formulaires, est une plante vivace de la famille des asparaginées, tribu des asparagées (1). Il a un rhizome noueux, rampant, charnu et vivace, d'où sortent deux ou trois feuilles radicales, engaînantes, ovales-oblongues, lancéolées, lisses, luisantes d'un beau vert.

Il offre des hampes droites, très fines, rondes, glabres, hautes de 15 à 20 centimètres, enveloppées ainsi que les deux ou trois feuilles, par plusieurs gaînes membraneuses, et portant à leur sommet une douzaine de petites fleurs, suspendues à un léger pédoncule.

Ces fleurs, au nombre de huit à douze, imitent à peu près la forme d'un grelot et sont toutes pendantes d'un même côté. Elles sont blanches, toutes petites, naissant chacune à l'aiselle d'une spathe particulière à périgone pétaloïde globuleux à six dents.

Les étamines sont au nombre de six attachées à la base du périgone, et alternant avec les pièces du périanthe.

(1) Le rhizome est pérenné (vivace), mais les hampes sont annuelles.

L'ovaire est simple, à trois loges, biovulé, surmonté d'un style à trois stigmates obtus.

A ces fleurs, succèdent des baies sphériques, tachetées avant leur maturité, puis rouges à trois loges monospermes. Les graines sont pourvues d'un endosperme corné contenant, dans une cavité assez grande, un embryon cylindrique très petit.

Le Muguet de mai est très recherché pour l'agréable parfum de ses fleurs, qui rappelle l'odeur du musc, d'où son nom de *muguet*.

Ce parfum qui n'a aucun inconvénient si on le respire à l'air libre, peut, selon Martin-Lauzer, dans une pièce bien close, causer des maux de tête et d'autres accidents nerveux.

Le principe odorant disparaît à mesure que la fleur se flétrit. Quand elle est tout à fait desséchée, elle ne conserve plus aucune odeur, sa saveur est alors âcre, amère et nauséeuse. Les baies et la racine sont également âcres et d'une amertume intense.

Le genre *convallaria* ne comprend que le *convallaria maïalis*; autrefois on classait dans ce genre le *convallaria multiflora*, le *convallaria verticillata*, *l'ophiopagon japonicus*, ou herbe aux turquoises et le *polygonatum vulgare*, muguet anguleux, grenouillet, sceau de Salomon, qui constituent aujourd'hui le genre *polygonatum*.

Le *polygonatum vulgare*, ressemble beaucoup au muguet, mais il est plus élevé ; sa racine est traçante, épaisse, noueuse, garnie inférieurement d'un grand nombre de radicules, et pré-

sente à la partie supérieure des dépressions qui sont des cicatrices de rameaux aériens disparus. La souche émet chaque année un rameau simple de 0,20 à 0,30 centimètres de longueur, portant des feuilles amplexicaules, ovales, oblongues, striées, glabres, unilatérales, glauques.

Les fleurs en cloches sont opposées aux feuilles solitaires, ou portées deux ensemble sur des pédoncules axillaires, pendantes et d'un blanc verdâtre ; les fruits globuleux sont d'un bleu noirâtre.

Cette plante, qu'on trouve dans les bois humides, est très recherchée des cochons qui déterrent ses souches et ne les quittent que quand ils ont tout mangé. La racine est employée comme cosmétique ; sa saveur est douceâtre et astringente. On s'en sert en Russie contre la rage.

*Habitat.* — Le muguet de mai croît dans les bois, les ravins et sur les collines ombragées de l'Europe centrale et septentrionale. En France, on le trouve daus les vallées humides. Celui qu'on récolte dans les pays froids, particulièrement en Russie, paraît doué de propriétés plus actives que le nôtre. Comme son nom l'indique, c'est en mai et en juin qu'apparaissent les fleurs. Par la culture, on en a obtenu des variétés à fleurs roses et à fleurs doubles qui font l'ornement de nos jardins.

On trouve dans le commerce les fleurs, les feuilles et les racines du muguet ; les baies, dont la poudre était jadis donnée dans les fièvres intermittentes et dans d'autres maladies, ne sont guère plus employées de nos jours.

*Récolte.* — Les feuilles et les racines ne doivent pas être récoltées au mois de mai en même temps que les fleurs ; les sucs, trop aqueux à cette époque, n'ont pas encore été suffisamment élaborés. C'est donc seulement, après la floraison, aux mois d'août et septembre, qu'il convient d'en faire la récolte.

Nous insistons sur ce point ; en effet, l'époque de la récolte est loin d'être indifférente, si l'on considère que les propriétés chimiques et organoleptiques des plantes changent sans cesse avec l'âge. Telles, qui comme l'aconit napel sont très dangereuses à un âge avancé, peuvent néanmoins être mangées dans leur jeunesse (1).

(1) Les paysans suédois se nourrissent des jeunes pousses de l'aconit napel (*Traité de pharmacie*, Soubeiran).

## CHAPITRE III.

### ÉTUDE CHIMIQUE.

L'analyse chimique de cette plante a déjà été faite plusieurs fois. — Dès le siècle dernier, Cartheuser (1) avait séparé « un sel essentiel, aigrelet, des autres parties », au moyen de l'alcool et des alcalins. Mais c'est Valz qui, en 1858, a fourni le premier des notions précises sur la composition chimique du muguet.

Il en a retiré deux principes : l'un, provenant de l'extrait aqueux des fleurs et des racines desséchées, qu'il nomme *convallamarine*, l'autre, provenant de l'extrait alcoolique, la *convallarine*. Ces deux principes constituent des glucosides, qui sous l'influence des acides se dédoublent, le premier en sucre et en *convallamarétine*, le second en sucre et en *convallarétine*. Il y a lieu de remarquer ici avec Guzemann, que tous les poisons cardiaques avérés sont des glucosides. Ils sont toujours accompagnés d'autres principes à action différente :

Digitonine et digitaline,
Helleborin et helleborine,
Convallarin et convallarine.
Scillitonin et scillitine.

(1) Mat. médicale, traduction française, 1755, IV.

La convallarine et la convallamarine se retrouvent dans toutes les parties de la plante. De son côté, Stanislas Martin a trouvé dans la fleur un alcaloïde auquel il a donné le nom de *maïaline*, et un acide, *l'acide maïalique*, plus une huile essentielle, principe odorant du muguet, un principe colorant jaune; de la cire, du mucilage, de l'extractif et de la fibre végétale. Enfin, Bodard en a retiré une gomme-résine.

### Convallamarine.

*Propriétés physiques et chimiques.* — La convallamarine est le principe amer du muguet. Valz lui a assigné la formule $C^{23}H^{44}O^{12}$. Ce glucoside se présente sous l'aspect d'une poudre blanc-verdâtre, un peu cristallisée; sa saveur est amère et suivie d'un arrière-goût douceâtre. La convallamarine est soluble dans l'eau en toutes proportions, elle se dissout également bien dans l'alcool ordinaire et dans l'alcool méthylique, mais est insoluble dans l'éther, le chloroforme et l'alcool amylique.

Elle est précipitée par le tannin, non par les sels de plomb. Chauffée avec des acides dilués, elle se dédouble en glucose et en convallamarétine. M. Tanret (1) a observé qu'elle dévie fortement à gauche le plan de polarisation de la lumière. Il lui a trouvé pour pouvoir rotatoire, en solution alcoolique : $A_D = -55°$. Elle réduit la liqueur de Fehling, après qu'on l'a fait bouillir avec des acides étendus, cela pro-

(1) *Bulletin gén. de thérapeutique*, 188?.

vient du dédoublement en sucre et en convallamarétine, dont nous avons parlé plus haut. Elle se dissout dans l'acide sulfurique et le colore en brun, mais si on la traite par ce réactif après l'avoir humectée, il se développe une belle coloration violette qui disparaît par addition d'eau (1).

La convallamarine serait émétique, même à faible dose ; nous verrons plus loin son action physiologique.

Il est difficile, comme le fait remarquer Tanret, d'obtenir de la convallamarine pure, c'est-à-dire, ne réduisant pas la liqueur cupro-potassique, par l'addition seule de liquides neutres employés successivement sur la plante ou son extrait ; cela vient de ce que les dissolvants de ce glucoside sont les mêmes que ceux du sucre réducteur qui l'accompagnent ; de là, difficulté de substituer la convallamarine à l'extrait ou à la teinture de la plante.

*Procédés d'extraction.* — C'est à l'aide de procédés, très longs et très minutieux, que Valz a pu le premier isoler la convallamarine.

M. Hardy, préparateur de chimie au laboratoire de clinique de l'Hôtel-Dieu, l'aurait retiré des extraits de la plante en suivant le procédé de Draggendorf : en traitant l'extrait aqueux acidulé, par l'alcool, puis par le chloroforme ou l'alcool amylique.

Enfin, M. Tanret modifiant le procédé de Valz, opère de la manière suivante, qui ne présente plus de sérieuses difficultés.

(1) Tanret, *Bull. gén. de thérapeutique* 1882.

*Procédé de Tanret.*— On fait de la teinture alcoolique de muguet avec toute la plante ; on précipite par le sous-acétate de plomb et on filtre; puis l'excès de plomb est éliminé par l'acide sulfurique étendu, en évitant bien d'en employer en excès; après neutralisation, on distille. On achève de chasser à l'air libre les dernières parties d'alcool, puis la liqueur refroidie et filtrée est traitée par du tannin, en ayant le soin de maintenir la liqueur neutre par des additions ménagées d'une solution faible de carbonate de soude. Le tannate de convallamarine se précipite. Après l'avoir lavé, on le dissout dans de l'alcool à 60 degrés; on décolore sa solution au charbon et on la décompose par de l'oxyde de zinc. Il ne reste plus qu'à filtrer et évaporer à siccité. On obtient ainsi de la convallamarine à peu près blanche et de l'aspect de la digitaline ordinaire. Pour l'avoir exempte des sels qui sont entraînés quelquefois par le précipité de tannate, il est bon de la redissoudre dans de l'alcool à 90 degrés, de filtrer, puis évaporer.

Par ce traitement, appliqué à du muguet récolté dans les premiers jours du mois d'août, M. Tanret a obtenu deux grammes de convallamarine par kilogram. de plante fraîche.

Dans la fabrication des extraits, la convallamarine subirait, paraît-il, une notable altération. Dans le but de vérifier ce dernier point, Tanret a institué l'expérience suivante, basée sur la perte de pouvoir rotatoire que subissent les solutions de convallamarine, quand le glucoside vient à se décomposer.

Un poids de muguet étant donné, dont on connaît la teneur en convallamarine, on commence par en doser l'acidité,

qu'on représente en acide oxalique, puis on dissout dans 100 grammes d'eau des quantités correspondantes de convallamarine et d'acide. Cette solution évaporée au bain-marie en consistance d'extrait, puis reprise par l'eau, est examinée au polarimètre. M. Tanret a trouvé que le pouvoir rotatoire diminuait de moitié, il a conclu de ce fait que moitié de principe actif s'était décomposée et ne se retrouvait plus dans l'extrait préparé, cependant dans les conditions les plus favorables, la masse du liquide à évaporer étant très faible.

Cette altération constatée, M. Tanret tire cette conclusion, que ce n'est pas à l'extrait de la plante qu'on doit désormais s'adresser, mais à son principe actif. Nous nous rangerions certainement à l'avis de M. Tanret, si la convallamarine pouvait être obtenue à l'état de pureté, et cristallisée comme la digitaline de Nativelle; encore ne devrait-on manier cette substance dangereuse et non encore bien étudiée, qu'avec beaucoup de prudence. En attendant, nous croyons que l'extrait, fait dans des conditions toujours les mêmes, avec des plantes récoltées en temps voulu (malgré l'altération qu'il peut subir dans sa confection, altération, qui d'ailleurs ne varie pas), est une préparation qui doit toujours conserver une activité à peu près identique.

On peut encore obtenir la convallamarine en la tirant des eaux-mères, résidu de la préparation de la convallarine (1). On les filtre; on traite par le noir animal, on précipite par le tannin et on sépare ce dernier par l'oxyde de plomb.

(1) Wurtz, Dictionn. de chimie.

Convallarine.

*Propriétés physiques et chimiques.* — La convallarine, principe âcre du muguet, n'offre pas, au point de vue thérapeutique, la même importance que la convallamarine.

Valz lui attribue la formule $C^{34}H^{62}O^{11}$.

Elle se présente sous la forme de petits prismes rectangulaires, très peu solubles dans l'eau, à laquelle ils communiquent pourtant une saveur assez désagréable; quand on agite cette dernière, elle mousse légèrement.

Elle est soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Valz l'a retirée de l'extrait alcoolique des fleurs et des racines desséchées.

*Procédé d'extraction.*— La plante cueillie après sa floraison est desséchée, grossièrement pulvérisée et épuisée par l'alcool. L'extrait alcoolique est précipité par le sous-acétate de plomb et filtré.

On le débarrasse du plomb en solution par l'hydrogène sulfuré et on évapore. La convallarine cristallise dans cette liqueur en prismes rectangulaires droits qu'on lave à l'éther (1).

Bouillie avec des acides étendus, la convallarine se dédouble en sucre et en *convallarétine* ($C^{14}H^{26}O^{3}$) qui se présente en masses cristallines solubles dans l'éther.

(1) Vurtz, Dict. de chimie pure et appliquée.

La convallarine agit comme purgatif drastique à la dose de quatre à cinq grains.

### Maïaline.

La maïaline n'a été trouvée que dans les fleurs de la plante. Son action propre n'est pas connue. M. Stanislas Martin l'a obtenue de la façon suivante :

« On prend des fleurs fraîches de muguet, mondées de leur tige; on les pile dans un mortier de porcelaine avec le quart de leur poids de bi-carbonate de soude; on étend ce mélange sur des assiettes que l'on porte à l'étuve; lorsque la masse est sèche on la pulvérise, puis on la renferme dans un flacon avec une suffisante quantité d'éther sulfurique; après quelques jours de contact, on filtre, on ajoute une petite quantité d'eau distillée, aiguisée d'acide sulfurique et l'on agite fortement le mélange, qu'on expose à l'air libre pour en évaporer tout le véhicule; on a pour résidu de petits cristaux blancs, aiguillés, d'une très grande amertume. Pour obtenir l'alcaloïde, on triture ce sulfate de maïaline avec du bi-carbonate de soude, on traite ensuite le mélange par l'alcool rectifié, l'alcaloïde reste sous la forme d'une poudre après que le véhicule a été évaporé (1). »

On peut également obtenir la maïaline avec la fleur desséchée réduite en poudre. On ajoute dans ce cas, une quantité

(1) *Union pharmaceutique*, 1865.

d'eau distillée suffisante pour en faire une pâte avec le bi-carbonate de soude.

### Acide maïalique.

C'est à cet acide libre que les fleurs du *convallaria maïalis* doivent leur action sternutatoire. Voici le procédé qu'a suivi Stanislas Martin pour l'obtenir.

« On fait infuser dans de l'eau distillée des fleurs de muguet, on passe avec forte expression, on filtre au papier, on évapore la liqueur au bain-marie jusqu'à la consistance d'un sirop cuit à 20 degrés Cartier; lorsqu'il est froid, on lui ajoute par petites portions et en agitant toujours du bi-carbonate de soude en quantité suffisante pour que le papier de tournesol ne soit point altéré; pendant que l'on fait ce mélange, il se manifeste une vive effervescence, il se dégage de l'acide carbonique. Après quelques jours de repos, on constate, en décantant le liquide, qu'il s'est déposé dans la capsule une certaine quantité de petits cristaux; ces cristaux recueillis sur des feuilles de papier brouillard et privés de l'extractif qui les colore ont une assez grande dureté.

Pour avoir l'acide maïalique à l'état de pureté, on les dissout dans de l'eau distillée, on ajoute, à cette solution, et par petites portions, une dissolution de sous-acétate de plomb; un courant de gaz hydrogène sulfuré termine l'opération (1).

De même que la maïaline, l'acide maïalique est sans importance au point de vue thérapeutique.

(1) Stanislas Martin. *Union pharmaceutique*, 1865.

Aucune étude physiologique n'a d'ailleurs été faite de ces principes.

*Autres principes.* — Le principe odorant des fleurs se présente sous l'aspect de petits cristaux volatils, très odorants (1). L'éther, l'alcool, les huiles, le chloroforme, la glycérine, les dissolvent également bien.

Si on fait macérer des fleurs avec de l'éther en vase clos, il se charge d'une odeur suave de muguet ; en faisant évaporer ce véhicule, on obtient un résidu coloré en jaune, composé en grande partie d'huile essentielle et de cire (2). Ce résidu mêlé à de l'huile d'amandes douces ou à de l'axonge, peut servir à la confection de différents cosmétiques. Par sa dissolution dans de l'alcool, on a une liqueur qui peut dans la toilette remplacer l'eau de Cologne.

Nous arrêterons ici l'étude chimique du muguet.

(1) Herberger, 1835.
(2) Stan, Martin.

## CHAPITRE IV.

### ACTION PHYSIOLOGIQUE

L'action physiologique du muguet a été étudiée d'abord par Marmé, en 1867, bientôt après par les docteurs russes: Issaied, Troitzky et Bojojawlensky; enfin, tout récemment par Germain Sée, Langlebert, Constantin Paul, etc. Les résultats auxquels sont arrivés ces auteurs ne sont pas toujours les mêmes, mais ne conviendrait-il pas d'attribuer cette différence d'action à la diversité des produits employés? Le principe actif n'ayant pu jusqu'ici être obtenu qu'à l'état impur, on a dû expérimenter avec des infusions, teintures ou extraits de certaines parties de la plante ou de la plante entière, récoltée en différents lieux et à diverses époques. D'ailleurs nous allons voir que l'action exercée par la plante et celle exercée par la convallamarine est évidemment la même.

#### § I. — Action physiologique de la plante.

Suivant la partie de la plante employée, l'action est un peu différente.

A l'intérieur, la poudre de la fleur appliquée sur la peau dénudée détermine une vive irritation, due suivant Stanislas Martin à l'acide maïalique. En contact avec les muqueuses du

nez, elle provoque l'éternuement, détermine la sécrétion des larmes et du mucus nasal.

Prises à l'intérieur, les fleurs ont un effet réel sur le cœur, plus considérable chez les animaux que chez l'homme, une action diurétique marquée, mais faible.

Les racines sont purgatives, à la manière de l'aloès et de la scammonée; leur action sur le cœur est faible.

Les feuilles ont beaucoup moins d'activité que les autres parties de la plante.

### Expérimentation sur les animaux.

Les médecins russes employaient pour leurs expériences l'infusion de la fleur (Troitzky) où l'alcoolature (Botkin). Constantin Paul a employé les mêmes parties de la plante, mais il a été forcé de prescrire des doses beaucoup plus élevées, ce qui l'a conduit à penser que le muguet de Russie est plus actif que le nôtre. G. Sée s'est servi de l'extrait de la plante en totalité. Suivant ce dernier, une goutte d'extrait déposée sur le cœur d'une grenouille, agit comme la digitaline; au bout d'une minute ou deux, le ventricule s'arrête en systole et les oreillettes en diastole, alors que la grenouille conserve tous ses mouvements réflexes et spontanés.

Injecté sous la peau, l'extrait de muguet agit de même, mais un peu plus tardivement.

Bojojawlensky obtient à peu près les mêmes effets avec une solution aqueuse injectée dans les lymphatiques d'une grenouille.

Chez le chien, il suffit d'injecter dans les veines quatre gouttes d'extrait, pour obtenir, au bout de dix minutes, la mort par arrêt du cœur.

G. Sée caractérise ainsi l'action du muguet chez le chien.

*Première période.*

*A.* — Ralentissement des mouvements du cœur.

*B.* — Augmentation de pression de 6 centimètres de mercure.

*C.* — Les mouvements respiratoires deviennent plus amples et moins fréquents.

*Deuxième période.*

Irrégularité extrême dans le rhythme, trouble dans l'énergie des pulsations.

Une période toujours suivie de mort succède aux précédentes.

Les expériences faites par Filhoud-Lavergne (thèse de Paris 1883), sur des grenouilles et des chiens, ont produit des résultats à peu près semblables. Le muguet semble donc un poison, qui, comme la digitale, l'upas-antiar, l'inée, etc., doive être rangé dans la classe des substances qui arrêtent le cœur en systole ventriculaire.

Tous ceux qui ont expérimenté, ont reconnu qu'il était sans action diurétique chez le chien; chez l'homme, au contraire, l'effet diurétique est des plus constant.

### § 2. — Action des glucosides.

*Convallarine.* — La convallarine agit comme drastique à la dose de 3 à 5 grains. Son action sur le cœur et sur le système nerveux est nulle.

*Convallamarine.* — La convallamarine serait émétique même à faible dose, mais quand elle est injectée dans le système circulatoire, elle agit sur le cœur à la manière de la digitaline. En injection hypodermique, 1/60 à 1/30 de grain, suffisent pour tuer un pigeon, le cœur est arrêté en systole ; cet arrêt est précédé toujours de convulsions sans perte de force, la respiration est activée. Marmé a établi les doses toxiques qui sont en injection (veine crurale) de 15 à 20 milligrammes chez les chiens de moyenne taille, de 5 à 8 chez les lapins. La mort survient par arrêt du cœur, peu de minutes après l'administration de ces doses. En résumé, l'action de la convallamarine est la même que celle du muguet, elle agit sur le cœur à la manière de la digitaline, de l'elléborine et des principes de l'*upas antiar*.

Effets du muguet sur les organes digestifs.

Le muguet est toléré par l'estomac sans produire l'inappétence, les nausées ou les vomissements qui accompagnent parfois l'administration des préparations de digitale. Il ne laisse jamais d'arrière-goût nauséeux. Il stimule généralement l'appétit loin de le diminuer.

Il n'a pas d'effet appréciable sur le système nerveux.

## CHAPITRE V.

### ACTION THÉRAPEUTIQUE.

Nous avons vu quels sont les principaux effets du muguet sur l'organisme.

Son action sur le cœur paraît indiscutable de même que son pouvoir diurétique.

Cependant bien des controverses ont eu lieu dans ces derniers temps au sujet de l'importance de ce médicament.

Exalté par les uns, sans valeur pour les autres (1), il convient d'assigner une juste place à cet agent thérapeutique. Troitsky et Bojojawlensky (2) rapprochent ses propriétés de celles de la digitale; il peut, disent-ils, être employé dans les maladies du cœur; il diminue l'état nerveux, augmente les secrétions urinaires, détermine l'absorption rapide des dépôts séreux, et n'offre jamais d'effets cumulatifs. Cette dernière remarque est très importante, nous aurons lieu d'y revenir.

(1) Durieux (thèse de Bordeaux, 1883), ne lui reconnaît aucune vertu.

(2) *In the centralblatt für klin. med.* (*N° 47, 1880, and N° 1, 1881*), *experiments on the physiological action of convallaria majalis, par les Drs Bojojawlensky and Troitzky :* dans les affections organiques du cœur, ses effets sont ceux de la digitale; la sécrétion urinaire est augmentée, les dépôts séreux sont rapidement absorbés et l'action nerveuse diminuée sans qu'on observe d'effets cumulatifs.

M. Constantin Paul (1) en fait un tonique du cœur et surtout un tonique du myocarde. Il prescrit l'alcoolature à la dose d'une cuillerée à café (4 gr.) dans un demi-verre d'eau sucrée, à prendre en une fois. Cette dose, dit-il, peut être répétée deux fois pas jour en cas d'ataxie cardiaque ou d'arythmie (2).

Peter et Desplats n'admettent que l'action diurétique. Filhoud-Lavergne (3) lui accorde une action semblable à celle de la digitale, comme le fait Germain Sée, qui le regarde comme un médicament cardiaque des plus importants: «Sous la forme d'extrait aqueux de la plante totale administré à la dose de 1 gr. à 1 gr. 50 par jour, le maïalis, dit-il dans les conclusions de son rapport à l'Académie de médecine, produit sur le cœur, les vaisseaux et la respiration des effets constants et constamment favorables, à savoir le ralentissement des battements du cœur, souvent avec rétablissement du rhythme normal; d'une autre part, l'augmentation d'énergie du cœur, ainsi que de la pression artérielle, avec régularisation des battements artériels exagérés; enfin, le pouvoir respiratoire acquiert plus de force inspiratoire, et les sensations du besoin de respirer sont moins impérieuses, moins pénibles.

»3° L'effet le plus puissant, le plus constant, le plus utile, c'est l'action diurétique qu'il importe avant tout d'obtenir dans le traitement des hydropisies cardiaques.

(1) C. Paul, Diagnostic et traitement des maladies du cœur, 1883.
(2) Thèse de Bordeaux, 1883.
(3) Le 4 juillet 1882.

»4° Les indications thérapeutiques doivent se résumer ainsi :

»*a*. — Les palpitations qui résultent d'un état d'épuisement des nerfs vagues ou palpitations paralytiques qui sont de beaucoup les plus fréquentes.

»*b*. — Les arythmes simples avec ou sans hypertrophie du cœur, avec ou sans lésions des orifices ou des valvules du cœur.

»*c*.—Le rétrécissement mitral, lorsque surtout il est accompagné d'un défaut de compensation de la force contractile de l'oreillette gauche et du ventricule droit ; la force contractile augmente visiblement.

»*d*.—Dans l'insuffisance de la valvule mitrale, les avantages existent, surtout lorsqu'il y a des stases sanguines dans les poumons, par conséquent, la dyspnée se déclare sous l'influence des congestions passives, avec ou sans trouble nerveux de la respiration.

»*e*.— Dans la maladie de Corrigan, les effets favorables se traduisent principalement par la disparition des battements artériels périphériques et par la facilité avec laquelle s'établit la respiration. Lorsque le ventricule gauche ne présente plus d'hypertrophie compensatrice, le maïalis se trouve mieux indiqué ; il rend l'énergie au cœur qui tend, à un moment donné, à s'affaiblir et même à se dilater.

»*f*. — Dans les dilatations du cœur, avec ou sans hypertrophie, avec ou sans dégénérescence graisseuse, avec ou

sans sclérose du tissu musculaire, les indications du maïalis s'imposent nettement.

»*g.*— Enfin, dans toutes les affections cardiaques indistinctement, dès qu'elles ont produit l'infiltration des membres, et à plus forte raison une hydropisie générale, le muguet a une action évidente, prompte et sûre.

»*h.* Dans les lésions avec dyspnée, l'effet est moindre.

»5° Les contre-indications sont nulles, car le médicament s'applique à toutes les affections du cœur. Il est d'ailleurs sans aucun effet fâcheux sur le système cérébro-spinal, ainsi que sur les organes digestifs. De plus, il ne séjourne pas longtemps dans l'économie et il ne présente pas d'effet cumulatif, d'action posthume.

»6° Pour ces divers motifs, le maïalis est supérieur à la digitale dont on est obligé souvent de répudier l'emploi ou du moins de le restreindre, à cause des vomissements, de l'inappétence, des troubles digestifs, de l'excitation cérébrale, de la dilatation pupillaire qu'elle produit si souvent après un usage plus ou moins prolongé. La digitale finit à la longue par épuiser le cœur, par augmenter les battements, par les affaiblir; en un mot, par provoquer des effets diamétralement opposés à ceux qu'on recherche.

»7° Pour combattre les dyspnées cardiaques, le maïalis est inférieur à la morphine et surtout à l'iode; mais la morphine supprime les urines, les préparations d'iode conservent intacte leur supériorité que j'appellerai respiratoire. Ainsi la

combinaison du maïalis avec l'iodure de potassium, dans le traitement de l'asthme cardiaque, constitue une médication des plus utiles.

»8° Enfin, dans les cardiopathies avec hydropisies, le maïalis surpasse toutes les autres médications, sans même qu'on soit obligé d'y associer d'autres diurétiques, comme le lait.»

Comme on le voit par ce long passage que nous avons cité *in extenso*, M. Germain Sée assigne au *convallaria maïalis* un rôle prépondérant dans la thérapeutique. Néanmoins, nous pensons qu'il serait bon que de nouvelles observations viennent confirmer le fait. Pour nous, une chose ressort entre toutes: c'est l'action diurétique qui a été reconnue par presque tous les médecins, et l'absence d'effets cumulatifs.

Les observations qui nous ont été communiquées tout récemment par plusieurs docteurs de nos amis, ne nous laissent aucun doute à ce sujet. N'aurait-il donc aucune action directe sur le cœur, dans tous les cas où la digitale, nécessaire par son action diurétique, ne peut être continuée sans danger, par suite de son accumulation dans l'organisme, le muguet est nettement indiqué.

C'est un médicament précieux qui n'aurait d'autre équivalent que le lait, si ce dernier pouvait être facilement supporté par tous les estomacs.

## PHARMACOLOGIE.

Nous avons vu précédemment que toutes les parties de la plante sont loin d'avoir la même valeur médicale; les feuilles sont bien moins actives que les autres parties et l'activité de la plante entière doit elle-même varier suivant que la récolte en aura été faite dans une saison plus ou moins avancée. J'ajouterai avec Constantin Paul, que le muguet de Russie paraît être plus actif que le nôtre. De là, sans doute, vient cette diversité d'opinions sur la valeur d'un médicament qu'on n'a jamais pu employer d'une manière identique.

Tanret a bien proposé d'administrer le principe actif, mais on n'a encore celui-ci que plus ou moins impur, et n'offrant. par conséquent, aucun avantage sur les diverses préparations faites avec la plante.

Nous avons déjà vu à quelle époque il convient de faire la récolte du muguet; il nous reste maintenant à déterminer un mode identique pour chaque préparation ; de la sorte, le praticien aura toujours sous la main un médicament dont il connaîtra la valeur.

Nous terminerons donc cette étude en indiquant les diverses formes pharmaceutiques.

Poudre de muguet.

Les fleurs seules sont employées. On les dessèche à l'étuve et on pulvérise. Cette poudre mélangée à d'autres substances irritantes fournit diverses poudres sternutatoires, dont nous transcrivons quelques formules :

1° Poudre d'asarum.....
— de bétoine.....
— de marjolaine..
— de muguet.....
} aā. p. égales.

(Jannel, *Formulaire officinal.*

2° Fleurs pulvérisées..... 60 gr.
Café moulu..... 30 gr.
Sucre pulvérisé..... 45 gr. mêlez.
(Martin-Lauzer).

3° Poudre d'iris.....
— de marjolaine..
— de muguet.....
} aā 2 gr.
d'ellébore blanc. 1 gr. 20.
(A.-F.-H.-D.)

4° Feuilles de marjolaine..
— de bétoine.....
— de cabaret.....
— de muguet.....
} aā 5 gr.
(Codex).

### Eau distillée de muguet.

On suit le procédé ordinaire de distillation des plantes fraîches ; pour cela, on place sur le diaphragme de l'appareil Soubeiran 1 kilog. de fleurs et on arrête l'opération quand on a obtenu 4 kilog. d'eau distillée.

La dose à prescrire est de 15 à 20 gr. dans une potion.

C'est l'eau distillée qui, sous le nom d'eau d'or, jouissait en Allemagne d'une grande réputation comme cordiale.

Sous cette forme, dit Constantin Paul, elle n'a été qu'en partie abandonnée et entre peut-être pour une bonne part dans certain alcoolat de mélisse.

Ajoutons que le principe actif du muguet n'étant pas volatil, cette préparation, selon nous, doit être abandonnée.

### Infusion.

On emploie généralement 10 à 20 gr. de fleurs pour 1,000 d'eau bouillante.

Cette infusion n'est ni très acide, ni très aromatique et est facilement supportée par l'estomac, mais si on porte la dose à 30 gr. pour 1,000 ou mieux à 100 gr. pour 1,000 d'eau, on obtient une infusion qui rougit fortement le papier de tournesol et qui agit comme un éméto-cathartique.

Les anciens avaient reconnu cette propriété.

### Eau vineuse de muguet.

(Esprit de muguet. — *Spiritus seu aqua vinosa liliarum convallium.*)

1° Fleurs fraîches de muguet.. 500 gr.
Vin blanc..... 4,000 gr.

Après 3 jours de digestion, distillez la moitié.

2° Fleurs de muguet 2 parties.
Alcool.... } aā 1 part.
Eau pure... }

Distillez une partie.

Excitant autrefois conseillé dans l'apoplexie, l'épilepsie, la paralysie, à la dose de 30 gr. On l'employait plus souvent à l'intérieur contre les foulures et les rhumatismes.

### Vinaigre de muguet.

Fleurs de muguet..... 90 gr.
Vinaigre blanc..... 1,000 gr.

Laisser macérer pendant 10 jours et filtrer; diurétique inusité.

### Conserve de muguet.

(*Conserva florum lilii convallium.*)

Poudre de fleurs..... 1 partie.
Sucre cuit à la plume..... 3 —

On délaie la poudre dans une partie d'eau distillée et après une ou deux heures de macération, on ajoute le sucre et on mélange par macération.

### Alcoolature de muguet.

| | |
|---|---|
| Fleurs fraîches de muguet..... | 1 partie. |
| Alcool à 90°..... | 1 — |

On écrase les fleurs, on ajoute l'alcool, et après 10 jours de macération, on exprime puis on filtre la solution alcoolique.

On peut également employer les feuilles fraîches.

Constantin Paul prescrit 4 grammes de cette préparation dans un demi-verre d'eau sucrée à prendre en une fois.

### Teinture de muguet.

| | |
|---|---|
| Fleurs desséchées..... | 1 partie. |
| Alcool à 60°..... | 5 — |

Faire macérer pendant 10 jours ; passer avec expression et filtrer. Germain Sée a aussi employé une teinture faite avec la plante entière et Constantin Paul une, faite avec les feuilles à la dose de 5 gr.

Sirop de muguet.

| | |
|---|---|
| Fleurs de muguet..... .... | 1 partie |
| Eau..... | 2 — |
| Sucre blanc..... | 4 — |

On fait infuser les fleurs de muguet dans l'eau; on passe avec expression; on filtre; puis on fait fondre au bain-marie le sucre (Martin-Lauzer).

EXTRAITS.

On a préparé des extraits alcooliques et des extraits aqueux avec les fleurs, les feuilles et les racines séparément ou avec la plante entière. Des expériences de G. Sée, il résulte:

1° Que l'extrait aqueux des feuilles est trois fois moins actif que celui des autres parties de la plante;

2° Que l'extrait des fleurs employées seules, très actif sur les animaux, l'est beaucoup moins sur l'homme;

3° Que l'extrait de la plante entière, moitié moins actif que ne l'est celui des fleurs, l'est deux fois plus que celui des feuilles.

C'est ce dernier auquel G. Sée donne la préférence. Langlebert arrive à des résultats analogues.

Avec l'extrait aqueux des fleurs et tiges, il obtient de bons effets sans vomissement ni purgation.

L'extrait des racines et des feuilles produit à haute dose une action éméto-cathartique.

L'extrait de la plante entière est préféré par lui.

Extrait aqueux de fleurs de muguet.

| | | |
|---|---|---|
| Fleurs de muguet..... | 500 | grammes |
| Eau de fontaine..... | 3000 | — |

Faire digérer pendant 4 jours dans un endroit chaud; puis bouillir un peu; passer en exprimant et évaporer la coolature jusqu'en consistance requise (Martin-Lauzer).

Extrait aqueux de la plante entière.

| | | |
|---|---|---|
| Fleurs et tiges..... | 2 | parties. |
| Racines et feuilles..... | 1 | — |

C'est la proportion qu'ont indiquée G. Sée et Langlebert; on fait une infusion, on filtre et on évapore au bain-marie en consistance d'extrait.

Il faut opérer à l'aide de liqueurs très concentrées et exécuter l'évaporation au bain-marie avec beaucoup de promptitude, la convallamarine s'altérant comme nous l'avons vu (chapitre III) sous l'influence de la chaleur.

L'extrait alcoolique se prépare comme l'extrait aqueux avec deux tiers de fleurs et tiges et un tiers de racines et feuilles. On opère par lixiviation ou macération avec 6 parties d'alcool à 60° pour une partie de la plante.

Les doses thérapeutiques de l'extrait aqueux de la fleur ou de la plante entière seraient de 1 gramme à 1 gramme 50 et même 2 grammes pour G. Sée et Langlebert.

On peut administrer cet extrait sous trois formes différentes : pilules, potion, sirop.

Germain Sée propose de l'associer au sirop d'écorces d'oranges amères ou au curaçao. On pourrait préparer ce sirop de la sorte :

| | |
|---|---|
| Ext. aqueux de muguet..... | 1 gr. |
| Sirop d'écorces d'oranges amères... | 300 — |

30 grammes de ce sirop contiennent 0,10 d'extrait.

### Granules de convallamarine.

M. Durieux a ordonné la convallamarine en granules de 1 milligramme. On peut préparer ces granules comme ceux de digitaline du codex :

| | |
|---|---|
| Convallamarine..... | 0,10 centigr. |
| Lactose pulv..... | 4 gr. |
| Poudre de gomme arabique | 0,90 centigr. |
| Sirop de miel..... | Q. S. |

Triturer la convallamarine dans un mortier de porcelaine avec la lactose qu'on ajoute par petites portions; puis on

mêle la gomme arabique et on fait avec le sirop une masse pilulaire bien homogène. On divise cette masse en 100 granules. Chacun de ces granules contient 1 milligramme de convallamarine.

FIN.

Vu et permis d'imprimer :
*Le Recteur de l'Académie,*
Membre correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

Vu :
*Le Directeur de l'École,*
J.-E. DIACON.

## LISTE DES PRÉPARATIONS

Poudre de fleurs de muguet.

Poudres composées sternutatoires (formules différentes dont une du Codez).

Eau vineuse de muguet.

Vinaigre de muguet.

Conserve de muguet.

Teinture de muguet.

Sirop d'écorces d'oranges amères au muguet.

Extrait aqueux de muguet (plante entière).

Granules de convallamarine.